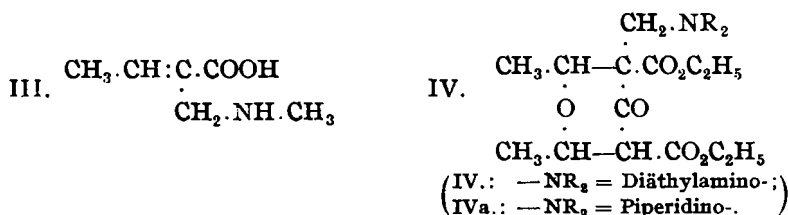
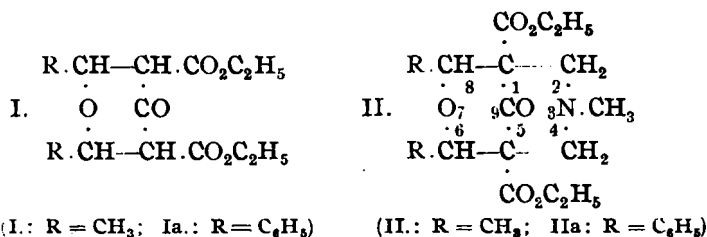


88. C. Mannich und Max-Wilhelm Mück: Über Derivate eines aus Pyran- und Piperidinring kondensierten bicyclischen Systems.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. Januar 1930.)

Bicyclische Systeme, in denen 2 Heteroringe derart miteinander kondensiert sind, daß drei Kohlenstoffatome beiden Ringen gemeinsam angehören, sind bisher recht wenig bekannt. Nachstehend werden einige Abkömmlinge eines derartigen Ringsystems beschrieben, in welchem ein Pyran- und ein Piperidin-Ring miteinander kondensiert sind. Dieses bicyclische System entsteht, wenn man an den Dimethyl-tetrahydro-pyran-dicarbon säure-ester (I) oder den Diphenyl-tetrahydro-pyran-dicarbon säure-ester (Ia) — beide von Petrenko-Kritschenko und Stanischewsky¹⁾ beschrieben — in 3,5-Stellung einen Piperidin-Ring anbaut. Das geschieht überraschend leicht beim Zusammenbringen der Ester (I, Ia) mit Formaldehyd und Methylamin in alkoholisch-wäßriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur; 2 Mol. Formaldehyd und 1 Mol.



Methylamin reagieren mit den beweglichen Wasserstoffatomen des Esters derart, daß sich ein Piperidin-Ring bildet. Man gelangt dadurch zu Substanzen der Formel II bzw. IIa. Das in ihnen enthaltene Ringsystem möge „Pydin“ (aus Pyran und Piperidin) genannt werden, da ohne Einführung eines besonderen Namens eine verständliche Nomenklatur kaum möglich ist.

Die methyl-substituierte Base (II) krystallisiert gut, gibt schöne Salze und liefert leicht ein Jodmethylat. Hingegen ist es nicht gelungen, die Carbonylgruppe mit den üblichen Reagenzien (Phenyl-hydrazin, Hydroxylamin, Semicarbazid) nachzuweisen; das dürfte mit der starken sterischen Behinderung durch die benachbarten Substituenten zusammenhängen. Auch eine Reduktion zu der entsprechenden Alkohol-Base hat sich weder mit Natrium-amalgam noch elektrolytisch ermöglichen lassen. Gegen Säuren ist

¹⁾ B. 29, 994 [1896].

die Base recht widerstandsfähig, man kann sie stundenlang mit 2-n. Salzsäure kochen, ohne daß Veränderung erfolgt. Erst konzentrierte Säuren führen weitgehende Zersetzung herbei. Gegen Alkalien hingegen ist die Base recht empfindlich. Es gelingt nicht, die beiden Estergruppen ohne tiefgreifende Zersetzung zu verseifen. Dabei tritt regelmäßig Aceton auf. Der Ablauf der alkalischen Spaltung konnte im einzelnen nicht aufgeklärt werden. Als einziges, gut definiertes Spaltstück wurde eine Aminosäure der Formel $C_6H_{11}NO_2$ erhalten, die leicht eine *N*-Benzoyl-Verbindung gibt, ungesättigten Charakter besitzt und die Struktur III haben dürfte. Sie kann durch Wasser-Abspaltung von einer β -Oxy-säure hergeleitet werden, die durch dreifache Hydrolyse (zwischen 3.4, 1.9, 7.8) aus der bicyclischen Base II hervorgehen würde.

Die phenyl-substituierte Base (IIa) wurde in zwei Formen erhalten, und zwar — trotz scheinbar gleicher Arbeitsbedingungen — bald die eine, bald die andere. Sie sollen als α - und β -Form unterschieden werden. Es handelt sich nicht um Dimorphie, sondern um Stereoisomerie, denn die Verschiedenheit bleibt bei den Salzen bestehen. Infolge der vier asymmetrischen Kohlenstoffatome ist das Auftreten von Stereoisomeren verständlich. Beide Formen verhalten sich vielfach ähnlich: es sind recht schwache Basen, deren Salze hydrolytisch gespalten werden; die salzsauren Salze sind bei beiden Formen sehr schwer löslich; beide Basen werden beim Erwärmen mit Wasser unter Entstehung von Benzaldehyd zersetzt, allerdings mit verschiedener Geschwindigkeit.

Der Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester (I) läßt sich auch mit sekundären Basen (Piperidin, Diäthylamin) und Formaldehyd leicht kondensieren. Die dabei entstehenden β -Keto-basen sind sehr zersetzlich. Diejenigen, bei denen (wie bei IV und IVa) nur eines der beweglichen Wasserstoffatome des Esters (I) in Reaktion getreten ist, lassen sich nur deshalb leicht fassen, weil sie mit Natronlauge sehr schwer lösliche Natriumsalze ihrer Enolform liefern. Die durch Reaktion beider beweglichen Wasserstoffatome des Esters zu erwartenden Diamine konnten, obwohl sie zweifellos sich bilden, in reinem Zustand nicht isoliert werden.

Beschreibung der Versuche.

3.6.8-Trimethyl-9-oxo-pyridin-1.5-dicarbonsäure-ester (II).

Zu einem Gemisch von 3.2 ccm 40-proz. wäßriger Methylamin-Lösung, 8 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung und 5 ccm Wasser fügt man 11 g Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester (I) und 8 ccm Alkohol hinzu. Nach 2-stdg. Schütteln ist das halbfeste Reaktionsprodukt in verd. Salzsäure löslich. Nach Zusatz von Kaliumcarbonat können 9 g basisches Öl ausgeschüttelt werden, das nach einiger Zeit erstarrt. Die neue Base krystallisiert aus verd. Alkohol in Nadelchen vom Schmp. 86°. Sie ist in Äther, Alkohol und Petroläther leicht löslich.

0.1242 g Sbst.: 0.2659 g CO_2 , 0.0885 g H_2O . — 0.1004 g Sbst.: 3.85 ccm N (19°, 753 mm).

$C_{16}H_{24}O_6N$. Ber. C 58.67, H 7.70, N 4.29. Gef. C 58.4, H 7.9, N 4.4.

Das salzsaure Salz krystallisiert aus wenig Alkohol in Nadeln vom Schmp. 155—156°, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten und sich in Wasser mit saurer Reaktion leicht auflösen.

Jodmethylat: Zu einer Lösung von 0.6 g Base in 2 ccm Alkohol gibt man 0.6 g Methyljodid. Nach 1-tägigem Stehen krystallisiert beim Verdunsten das Jodmethylat in Prismen aus, die nach dem Umlösen aus einem Gemisch von Aceton und Essigester bei 175–176° schmelzen.

0.1252 g Sbst.: 0.063 g AgJ.

$C_{17}H_{28}O_6NJ$ (469.08). Ber. J 26.43. Gef. J 26.6.

Spaltung mit Baryt: Gibt man zu einer mäßig warmen Lösung von 15 g Bariumhydroxyd in 150 ccm Wasser eine Lösung von 10 g Base in 140 ccm Alkohol, so scheidet sich bald ein gelbliches Bariumsalz ab, das nach 4 Stdn. abgesaugt wird. Ausbeute 13 g. Beim Kochen einer wäßrigen Anschlammung des Salzes am Rückflußkühler löst sich der größte Teil unter Abscheidung von Bariumcarbonat; die Flüssigkeit nimmt dabei alkalische Reaktion an und schäumt heftig. Destilliert man nunmehr, so ist in den ersten übergelassenen Anteilen Aceton (als [2.4-Dinitro-phenyl]-hydrazon) nachweisbar.

Wird eine wäßrige Anreibung des Bariumsalzes mit verd. Schwefelsäure zersetzt und durch Barytwasser die überschüssige Schwefelsäure genau ausgefällt, so erhält man durch Eindampfen des Filtrats im Vakuum einen zähen Sirup. Nach dem Ansäuern mit Bromwasserstoffsäure scheidet sich daraus langsam ein Hydrobromid ab, das durch Aceton von den schmierigen Bestandteilen befreit werden kann. Aus 10 g Bariumsalz lassen sich 1.5 g bromwasserstoffsaures Salz gewinnen. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, fast unlöslich in Aceton. Aus absol. Alkohol krystallisiert es in Prismen vom Schmp. 212–213° (unt. Zers.).

0.1768 g Sbst.: 0.2259 g CO_2 , 0.0899 g H_2O . — 0.1266 g Sbst.: 0.1601 g CO_2 , 0.0660 g H_2O . — 0.1149 g Sbst.: 0.1029 g AgBr. — 0.1620 g Sbst.: 9.6 ccm N (22°, 748 mm).

$C_6H_{12}NO_2Br$. Ber. C 34.28, H 5.76, Br 38.05, N 6.67.

Gef. „ 34.5, 34.5, „ 5.6, 5.8, „ 38.1, „ 6.8.

Die Lösung des Salzes reagiert stark sauer, Alkalien erzeugen keine Fällung. Der Körper verhält sich mithin wie das Salz einer Aminosäure. Ferner besitzt die Substanz ungesättigten Charakter, denn sie addiert Brom und entfärbt sodaalkalische Permanganat-Lösung. Diese Eigenschaften stehen mit der angenommenen Struktur einer α -[Methylamino-methyl]-crotonsäure (III) im Einklang.

Mit Benzoylchlorid in schwach alkalischer Lösung erhält man leicht die zugehörige, in Wasser unlösliche, in Soda leicht lösliche *N*-Benzoyl-Verbindung. Sie krystallisiert aus verd. Alkohol in Blättchen vom Schmp. 148–149°.

0.1208 g Sbst.: 0.2960 g CO_2 , 0.0714 g H_2O . — 0.1139 g Sbst.: 6.0 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{13}H_{15}O_3N$. Ber. C 66.92, H 6.48, N 6.00. Gef. C 66.8, H 6.6, N 6.2.

3-Methyl-6.8-diphenyl-9-oxo-pydin-1.5-dicarbonsäure-ester (IIa).

Bei der Kondensation von Formaldehyd, Methylamin und 2.6-Diphenyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester (Ia) sind zwei isomere Substanzen beobachtet worden, die als α - und β -Form unterschieden werden sollen. Nach der gleichen Arbeitsweise wurde bei den ersten Versuchen nur die α -Form vom Schmp. 193°, später nur die β -Form vom Schmp. 133–134° erhalten.

α -Form: Zu einer Lösung von 6 g Ester in 30 ccm Alkohol gibt man 3 ccm 33-proz. wäßrige Methylamin-Lösung und 3 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung. Nach kurzer Zeit beginnt eine Abscheidung von Krystallen, die nach 2-tägigem Stehen ihr Ende erreicht. Ausbeute 5.5 g. Der Körper ist in Alkohol und Aceton löslich, unlöslich in Wasser. Bei mäßigem Erwärmen einer wäßrigen oder auch schwach salzsauren Anreibung der Base tritt sehr bald der Geruch nach Benzaldehyd auf. Durch Umkrystallisieren aus der 10-fachen Menge Alkohol erhält man Blättchen vom Schmp. 193° .

0.1303 g Sbst.: 0.3308 g CO_2 , 0.0750 g H_2O . — 0.1650 g Sbst.: 4.7 ccm N (22° , 769 mm).

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6$. Ber. C 69.14, H 6.48, N 3.10. Gef. C 69.2, H 6.5, N 3.3.

Beim Einleiten von Salzsäure-Gas in die ätherische Lösung der Base fällt das salzsaure Salz aus. Es ist in Wasser fast unlöslich. Aus der 10-fachen Menge Alkohol läßt es sich umkrystallisieren; man erhält dabei zu 60% Blättchen, die bei raschem Erhitzen bei 216° schmelzen.

0.1220 g Sbst.: 0.0364 g AgCl.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Cl}$. Ber. Cl 7.27. Gef. Cl 7.4.

β -Form: Dampft man die alkohol. Mutterlaugen des salzsauren Salzes der α -Form ein, so hinterbleibt ein Sirup, der nach einigem Stehen erstarrt. Reibt man den Rückstand mit Wasser an und erwärmt bis fast zum Sieden, so dissoziiert die Salzsäure ab, und es läßt sich ein chlor-freies Produkt absaugen, das mit der vorstehend beschriebenen Base isomer ist und nach öfterem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 133 – 134° schmilzt. Diese teilweise Umwandlung der α -Form in die β -Form wurde jedesmal bei der Darstellung des salzsauren Salzes beobachtet.

Bei der Wiederholung der Kondensation, die die beiden ersten Male zu der α -Form führte, entstand nur noch die β -Form. Während es bei der hochschmelzenden Form gelang, über das salzsaure Salz zu der niedrigschmelzenden zu kommen, ließ sich hier kein Weg zur Umwandlung finden. Beim Erwärmen einer wäßrigen oder salzsauren Anreibung der β -Form trat erst viel später der Geruch von Benzaldehyd auf. Die Löslichkeit der β -Form ist ähnlich wie bei der α -Form.

0.1600 g Sbst.: 0.4045 g CO_2 , 0.0956 g H_2O . — 0.2132 g Sbst.: 5.7 ccm N (19° , 755 mm Hg).

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 69.14, H 6.48, N 3.10. Gef. C 69.0, H 6.7, N 3.3.

Durch Einleiten von Salzsäure-Gas in die ätherische Lösung der Base erhält man das in Wasser unlösliche Hydrochlorid. Aus absol. Alkohol krystallisiert es in Blättchen vom Schmp. 196° (unt. Zers.). Beim Erwärmen einer wäßrigen Anreibung dissoziiert die Salzsäure vollständig ab; dabei hinterbleibt die freie Base, und zwar die unveränderte β -Form vom Schmp. 133 – 134° .

0.1359 g Sbst.: 0.0408 g AgCl.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Cl}$. Ber. Cl 7.27. Gef. Cl 7.4.

Natriumsalz der Enolform des 2.6-Dimethyl-3-[piperidino-methyl]-4-oxo-pyran-3.5-dicarbonsäure-esters (IV).

Zu einer gekühlten Mischung von 3.4 g Piperidin, 4 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung und 3 ccm Wasser gibt man 5.5 g Dimethyl-tetrahydro-pyran-dicarbonsäure-ester (I) und 3 ccm Alkohol. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Schütteln ist das Reaktionsgemisch in verd. Salzsäure fast löslich. Die saure Lösung gibt an Äther nur wenig (0.5 g) unveränderten Ester ab.

Auf Zusatz von Kaliumcarbonat scheidet sich aus der salzsauren Lösung die neue Base ab, die man mit Petroläther aufnimmt. Wird diese Lösung mit 2-n. Natronlauge geschüttelt, so fällt das Natriumsalz der Enolform in krystalliner Form aus. Ansbeute 5.3 g. Nach dem Umlösen aus Alkohol liegt der Schmp. bei $212-213^{\circ}$ (unt. Zers.).

0.1730 g Subst.: 0.3704 g CO_2 , 0.1216 g H_2O . — 0.1329 g Subst.: 4.3 ccm N (21° , 757 mm). — 0.2122 g Subst.: 0.0372 g Na_2SO_4 .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{NNa}$. Ber. C 58.28, H 7.73, N 3.58, Na 5.89. Gef. C 58.3, H 7.8, N 3.7, Na 5.7.

Aus der salzsauren Lösung läßt sich mit Kaliumcarbonat die freie Base abscheiden. Sie ist ein farbloses, nicht destillierbares, dickes Öl, das sehr zur Zersetzung neigt; so ist es nach 14-tägigem Stehen nicht mehr völlig in Salzsäure löslich.

Die halogenwasserstoffsäuren Salze sind in Lösung ziemlich beständig, konnten aber nicht krystallin erhalten werden. Das Nitrat, Oxalat und vor allem das Acetat zersetzen sich in wäßriger Lösung sehr bald unter Abscheidung von Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester. Das schwer lösliche Pikrat krystallisiert aus Methanol in Blättchen vom Schmp. 133° . Das Platinsalz bildet hellbraune Nadelchen, die sich bei $161-162^{\circ}$ zersetzen.

0.2092 g Subst.: 0.036 g Pt.

$\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{PtCl}_6$. Ber. Pt 17.00. Gef. Pt 17.2.

Natriumsalz der Enolform des 2.6-Dimethyl-3-[diäthylamino-methyl]-4-oxo-pyran-3.5-dicarbonsäure-esters (IVa).

In ein gekühltes Gemisch von 3 g Diäthylamin, 3 ccm Wasser und 4 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung trägt man 5.5 g Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester ein und schüttelt nach Zusatz von 3 ccm Alkohol etwa $\frac{1}{2}$ Stde., bis eine Probe klar in verd. Salzsäure löslich ist. Das durch Kaliumcarbonat ausgeschiedene Öl (4.5 g) wird mit Petroläther aufgenommen. Beim Durchschütteln dieser Lösung mit 2-n. Natronlauge scheidet sich das Natriumsalz der Enolform ab. Ausbeute 2.3 g. Der Rest der öligen Base bleibt im Petroläther gelöst und gibt kein festes Na-Salz.

0.1902 g Subst.: 0.0350 g Na_2SO_4 . — 0.1440 g Subst.: 4.8 ccm N (21° , 756 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{Na}$. Ber. Na 6.07, N 3.78. Gef. Na 6.0, N 3.8.

89. C. Mannich und Paul Mohs: Über Derivate eines aus zwei Piperidinringen kondensierten bicyclischen Systems.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. Januar 1930.)

An substituierte Piperidon-dicarbonsäure-ester vom Typus I läßt sich unter Ausnutzung der in 3.5-Stellung befindlichen reaktionsfähigen Wasserstoffatome mit Hilfe von Formaldehyd und primären Aminen (Methylamin, Allylamin) ein Piperidin-Ring anheften. Man gelangt dadurch zu Substanzen vom Typus II, die sich von einem eigenartigen bicyclischen System ableiten; in ihm sind zwei Piperidin-Ringe derart miteinander kondensiert, daß drei Kohlenstoffatome beiden Ringen gemeinsam sind. Um eine bequeme Nomenklatur zu ermöglichen, wird für das